

УДК 616.137-005.4-089-06:616.13-005.1-005.6-084
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i3.10564

О. Б. Колотило

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

КОРЕКЦІЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК ТА ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ РЕПЕРFUЗІЙНО-РЕОКСИГЕНАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Вступ. Облітеруючий атеросклероз магістральних периферичних судин становить більше 20 % випадків усієї серцево-судинної патології, тобто понад 3 % загальної кількості населення. На сучасному етапі особливої гостроти набуває проблема лікування хворих із термінальними стадіями оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок – “критичною ішемією”, що відповідає 3–4 стадіям хронічної ішемії за класифікацією Б. В. Покровського або III–IV – за Fontaine.

Мета дослідження – вивчити можливість корекції прооксидантно-антиоксидантної системи в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень після реконструктивних операцій.

Методи дослідження. В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруючий атеросклероз аорти і магістральних артерій нижніх кінцівок. Активність складових прооксидантно-антиоксидантної системи визначали за допомогою спектрофотометричних методів, оптичну густина вимірювали на спектрофотометрі “Biomat 5” (Велика Британія).

Результати й обговорення. З метою корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в передопераційний період призначали альфа-токоферол та кверцитин. Застосування препаратів дало можливість стабілізувати активність прооксидантно-антиоксидантної системи на момент проведення операційного втручання. Зокрема, у вказаний період знизилась активність вільнорадикального окиснення, про що свідчило зменшення в 1,3 раза ($p < 0,05$) вмісту активних продуктів тіобарбітурової кислоти в сироватці крові. Водночас знизився в 1,5 раза ($p < 0,05$) вміст у сироватці крові супероксид-дисмутази при незначному зростанні вмісту каталази та незмінному вмісті церулоплазміну. Результати дослідження підтверджують, що ревазуляризація нижніх кінцівок сприяє активації прооксидантно-антиоксидантної системи і, передусім, підвищенню активності вільнорадикального окиснення.

Висновок. Застосування в передопераційний період у пацієнтів із високим ризиком виникнення реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень альфа-токоферолу і кверцитину дає можливість запобігти значним порушенням розвитку ендотеліальної дисфункції та погіршенню функціонування мікроциркуляторного русла за рахунок підвищеної здатності прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: прооксидантно-антиоксидантна система; реперфузійно-реоксигенаційні ускладнення; альфа-токоферол; кверцитин; вільнорадикальне окиснення.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВСТУП. Облітеруючий атеросклероз магістральних периферичних судин становить більше 20 % випадків усієї серцево-судинної патології, тобто понад 3 % загальної кількості населення [1]. Особливість цієї патології полягає в невинному прогресуванні захворювання, що характеризується наростанням клінічних проявів [2]. На сучасному етапі особливої гостроти набуває проблема лікування хворих із термінальними стадіями оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок – “критичною ішемією”, що відповідає

© О. Б. Колотило, 2019.

3–4 стадіям хронічної ішемії за класифікацією Б. В. Покровського або III–IV – за Fontaine [3]. Критична ішемія відповідає 4, 5 і 6 категоріям (grade II–III) за Rutherford згідно з 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery [4].

Дослідження активності компонентів прооксидантно-антиоксидантної системи сироватки крові пацієнтів з атеросклеротичним ураженням аорти та магістральних артерій за умови хронічної критичної ішемії і на етапах раннього після-

операційного періоду виявили характерні зміни, що свідчать про активацію процесів вільнорадикального окиснення, викликану не лише патологією, але й операційним втручанням і ускладненнями, які виникають внаслідок розвитку реперфузії [5].

Мета дослідження – вивчити можливість корекції прооксидантно-антиоксидантної системи в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень після реконструктивних операцій.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруючий атеросклероз аорти і магістральних артерій нижніх кінцівок.

Активність складових прооксидантно-антиоксидантної системи визначали за допомогою спектрофотометричних методів, оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі "Biomat 5" (Велика Британія) [6].

Критерієм інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів був вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у сироватці крові. Рівень ТБК-АП оцінювали за кольоровою реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за присутності іонів Fe^{3+} . У пробірку з 0,05 мл сироватки крові додавали 0,2 мл 0,27 % розчину $FeCl_3$ і через 10 хв доводили до 1,8 мл 0,2 М гліциновим буфером (рН 3,6). Після додавання 1,55 мл 0,8 % розчину ТБК суміш кип'ятили на водяній бані впродовж 15 хв, охолоджували, додавали 1 мл 20 % трихлороцтової кислоти, 2 мл хлороформу, перемішували і центрифугували протягом 15 хв при 3000 об./хв [7].

Рівень церулоплазміну (ЦП) визначали модифікованим методом Ревіна, що ґрунтується на окисненні р-фенілендіаміну з участю ЦП із залишками реакції розчином фтористого натрію, оптичну густину вимірювали при 540 нм [8].

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали в модельній системі утворення супероксидних аніонів під час взаємодії нікотинамід-аденіндинуклеотиду і феназинметасульфату.

Здатність СОД конкурувати за супероксидні аніони виявляли за ступенем інгібіції відновлення нітросинього тетразолію до гідрозинтетразолію [9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Пусковим чинником у розвитку реперфузійно-реоксигенаційного синдрому вважають надходження в ішемізовані тканини кисню. Водночас розвивається невідповідність між кількістю кисню в артеріальній крові й можливостями реоксигенованих тканин його утилізувати. Обидва вказані процеси тісно пов'язані з кисневотранспортною функцією крові та прооксидантно-антиоксидантною рівновагою [10].

З метою корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в передопераційний період призначали альфа-токоферол та кверцетин.

Застосування препаратів дало можливість стабілізувати активність прооксидантно-антиоксидантної системи на момент проведення операційного втручання (табл. 1). Зокрема, у вказаний період знизилась активність вільнорадикального окиснення, про що свідчило зменшення в 1,3 раза ($p < 0,05$) вмісту ТБК-АП у сироватці крові. Водночас знизився в 1,5 раза ($p < 0,05$) вміст у сироватці крові СОД при незначному зростанні вмісту каталази та незмінному вмісті ЦП.

Однак передопераційне зниження активності прооксидантно-антиоксидантної системи значно активувалося після проведення ревазуляризації нижніх кінцівок. Зокрема, вміст ТБК-АП і каталази в сироватці крові зростав, відповідно, в 1,3 ($p < 0,05$) та 1,9 ($p < 0,001$) раза порівняно з передопераційним періодом. Відмічено незначне збільшення вмісту в сироватці крові СОД та ЦП.

Результати дослідження підтверджують, що ревазуляризація нижніх кінцівок сприяє активації прооксидантно-антиоксидантної системи і, передусім, підвищенню активності вільнорадикального окиснення.

Отримані результати дослідження активності прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих із передопераційною спеціальною підготовкою все ж відрізняються від результатів такого дослідження в пацієнтів із стандартною

Таблиця 1 – Активність прооксидантно-антиоксидантної системи за умови передопераційної корекції в пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень ($M \pm m$)

Показник	При госпіталізації	Після підготовки	Після операції
ТБК-АП, нмоль/мг	75,69±2,51	60,19±3,62*	80,47±2,71**
Каталаза, нмоль/мг·с	0,49±0,05	0,54±0,08	0,88±0,09 **
СОД, од./мгHb	0,96±0,18	0,65±0,22*	0,73±0,28
ЦП, мг/мл	251,16±6,41	239,24±7,38	255,35±7,12**

Примітка. * – достовірна різниця між показниками при госпіталізації та показниками після підготовки; ** – достовірна різниця між показниками після підготовки та показниками після операційного втручання.

передопераційною підготовкою. Зокрема, активність вільнорадикального окиснення у хворих із цілеспрямованою передопераційною підготовкою після операційного втручання була нижчою на 11,94 % ($p < 0,05$) за активність вільнорадикального окиснення в пацієнтів із стандартною передопераційною підготовкою.

Водночас у пацієнтів із спеціальною передопераційною підготовкою після реваскуляризації нижніх кінцівок уміст у сироватці крові каталази і ЦП був нижчим, відповідно, в 1,5 ($p < 0,05$) та 1,3

($p < 0,05$) раз за вміст у сироватці крові складових прооксидантно-антиоксидантної системи хворих із стандартною передопераційною підготовкою (табл. 2).

Наведені результати дослідження підтверджують ефективність застосування в передопераційний період комплексу препаратів із включенням альфа-токоферолу, корвітину і дають можливість проводити реваскуляризацію нижніх кінцівок за умови зниженої активності вільнорадикального окиснення.

Таблиця 2 – Ефективність корекції активності прооксидантно-антиоксидантної системи в пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень ($M \pm m$)

Показник	Хворі з високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень		Хворі з високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень+корекція	
	до операції	після операції	до операції	після операції
ТБК-АП, нмоль/мг	75,69 \pm 2,51	98,11 \pm 3,22	60,19 \pm 3,62*	80,47 \pm 2,71**
Каталаза, нмоль/мг·с	0,49 \pm 0,05	1,35 \pm 0,17	0,54 \pm 0,08	0,88 \pm 0,09
СОД, од./мгНв	0,96 \pm 0,18	0,54 \pm 0,14	0,65 \pm 0,22*	0,73 \pm 0,28**
ЦП, мг/мл	251,16 \pm 6,41	329,41 \pm 8,74	239,24 \pm 7,38	255,35 \pm 7,12**

Примітка. * – достовірна різниця між показниками хворих із стандартною підготовкою і пацієнтів із спеціальною передопераційною підготовкою до операційного втручання хворих; ** – достовірна різниця між показниками хворих із стандартною підготовкою і пацієнтів із спеціальною передопераційною підготовкою після операційного втручання хворих.

ВИСНОВОК. Застосування в передопераційний період у пацієнтів із високим ризиком виникнення реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень альфа-токоферолу та кверцитину дає можливість запобігти значним порушенням

розвитку ендотеліальної дисфункції та погіршенню функціонування мікроциркуляторного русла за рахунок підвищеної здатності прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горобець Н. М. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції / Н. М. Горобець // Ліки України. – 2015. – № 2 (188). – С. 20–24.
2. Генік С. М. Реперфузійний синдром після реваскуляризації ішемії нижніх кінцівок / С. М. Генік, А. В. Симчич // Серце і судини. – 2016. – № 3. – С. 104–108.
3. Sabatine M. S. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease/ M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech // N. Engl. J. Med. – 2017. – **376**. – P. 1713–1722.
4. Strobl F. F. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease / K. Brechtel, J. Schmehl // J. Endovasc. Ther. – 2013. – **20**. – P. 699–706.
5. Critical limb ischemia: current trends and future directions / M. S. Conte, F. L. Moll, M. C. Verhaar, M. Teraa // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – **5**. e002938.
6. Гоцинський В. Б. Місце терапевтичного неоангіогенезу в лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок / В. Б. Гоцинський, О. З. П'ятничка, Б. О. Міренко // Art of medicine. – 2018. – № 4 (8). – С. 44–47.
7. Калинин Р. Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, И. А. Сучков // Новости хирургии. – 2015. – № 3 (23). – С. 348–352.
8. Antoniou G. A. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis / R. K. Fisher, G. S. Georgiadis, S. A. Antoniou, F. Torella // Vascul. Pharmacol. – 2014. – **63**. – P. 79–87.
9. Дубинина Е. Е. Активность и коферментный спектр СОД эритроцитов / Е. Е. Дубинина, Л. Я. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30–33.
10. Fakhry F. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial / F. Fakhry, S. Spronk, L. van der Laan // JAMA. – 2015. – **314**. – P. 1936–1944.

REFERENCES

1. Horobets, N.M. (2015). Novi stratehichni pidkhody do korektsii endotelialnoi dysfunksii [New strategic approaches to the correction of endothelial dysfunction]. *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*, 2, 20-24 [in Ukrainian].
2. Henyk, S.M., & Symchych, A.V. (2016). Reperfu-ziinyi syndrom pislia revaskulyaryzatsii ishemii nyzhnikh kintsivok [Reperfusion syndrome after lower limb ischemia revascularization]. *Sertse i sudyny – Heart and Blood Vessels*, 3, 104-108 [in Ukrainian].
3. Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., & Keech, A.C. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 376, 1713-1722
4. Strobl, F.F., Brechtel, K., & Schmehl, J. (2013). Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J. Endo-vasc. Ther.*, 20, 699-706.
5. Teraa, M., Conte, M.S., Moll, F.L., & Verhaar, M.C. (2016). Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J. Am. Heart Assoc.*, 5, e002938.
6. Hoshchynskyi, V.B., Piatnychka, O.Z., Mihen-ko, B.O. (2018). Mistse terapevtychnoho neoanhioge-nezu v likuvanni krytychnoi ishemii nyzhnikh kintsivok [The place of therapeutic neoangiogenesis in the treatment of critical ischemia of the lower extremities]. *Art of Medicine*, 4 (8), 44-47 [in Ukrainian].
7. Kalinin, R.E., Pshennikov, A.S., & Suchkov, I.A. (2015). Reperfuzionnoe povrezhdenie tkaney v khirurgii arteriy nizhnikh konechnostey [Reperfusion tissue da-mage in surgery of lower limb arteries]. *Novosti khirurgii – Surgery News*, 3 (23), 348-352.
8. Antoniou, G.A., Fisher, R.K., Georgiadis, G.S., Antoniou, S.A., & Torella, F. (2014). Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul. Pharmacol.*, 63, 79-87.
9. Dubinina, E.E., Salnikova, L.Ya., & Efimova, L.F. (1983). Aktivnost i kofermentnyy spektr SOD eritrotsitov [Activity and coenzyme spectrum of red blood cell SOD]. *Lab. delo. – Laboratory Case*, 10, 30-33 [in Russian].
10. Fakhry, F., Spronk, S., & van der Laan L. (2015). Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*, 314, 1936-1944.

А. Б. Колотило

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

КОРРЕКЦИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕПЕРFUЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Резюме

Вступление. Облитерирующий атеросклероз магистральных периферических сосудов составляет более 20 % случаев всей сердечно-сосудистой патологии, то есть более 3 % общей численности населения. На современном этапе особую остроту приобретает проблема лечения больных с терминаль-ными стадиями окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей – “критической ишемией”, что соответствует 3–4 стадиям хронической ишемии по классификации Б. В. Покровского или III–IV – по Fontaine.

Цель исследования – изучить возможность коррекции прооксидантно-антиоксидантной системы у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей и высоким риском развития ре-перфузионно-реоксигенационных осложнений после реконструктивных операций.

Методы исследования. В основу работы положен анализ комплексного обследования и хирургиче-ского лечения 220 больных облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей. Активность составляющих прооксидантно-антиоксидантной системы определяли с по-мощью спектрофотометрических методов, оптическую плотность измеряли на спектрофотометре “Biomat 5” (Великобритания).

Результаты и обсуждение. С целью коррекции прооксидантно-антиоксидантного равновесия в предоперационный период назначали альфа-токоферол и кверцетин. Применение препаратов позволило стабилизировать активность прооксидантно-антиоксидантной системы на момент проведения опе-рационного вмешательства. В частности, в указанный период снизилась активность свободнорадикаль-ного окисления, о чем свидетельствовало уменьшение в 1,3 раза ($p < 0,05$) содержания активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в сыворотке крови. В то же время снизилось в 1,5 раза ($p < 0,05$) содержание в сыворотке крови супероксиддисмутазы при незначительном возрастании содержания каталазы и по-стоянном содержании церулоплазмина. Результаты исследования подтверждают, что реваскуляризация нижних конечностей способствует активации прооксидантно-антиоксидантной системы и, прежде всего, повышению активности свободнорадикального окисления.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вывод. Применение в предоперационный период у пациентов с высоким риском возникновения реперфузионно-реоксигенационных осложнений альфа-токоферола и кверцетина позволяет предотвратить значительные нарушения развития эндотелиальной дисфункции и ухудшение функционирования микроциркуляторного русла за счет повышенной способности прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прооксидантно-антиоксидантная система; реперфузионно-реоксигенационные осложнения; альфа-токоферол; кверцетин; свободнорадикальное окисление.

O. B. Kolotylo
BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

CORRECTION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT EQUILIBRIUM IN PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES AND A HIGH RISK OF DEVELOPMENT OF REPERFUSION-REOXYGENATION COMPLICATIONS

Summary

Introduction. Obliterating atherosclerosis of the main peripheral vessels accounts for more than 20 % of all cardiovascular pathologies, that is, more than 3 % of the total population. At the present stage, the problem of treating patients with terminal stages of occlusive diseases of the lower limb arteries – “critical ischemia”, which corresponds to 3–4 stages of chronic ischemia according to B.V. Pokrovskiy or III–IV by Fontaine classification, is becoming especially acute.

The aim of the study – to learn the possibility of correcting the prooxidant-antioxidant systems in patients with chronic critical lower limb ischemia and a high risk of reperfusion – reoxygenation complications after reconstructive operations.

Research Methods. The analysis is based on a comprehensive examination and surgical treatment of 220 patients with obliterating atherosclerosis of the aorta and major arteries of the lower extremities. The activity of the constituents of the prooxidant-antioxidant system was determined using spectrophotometric methods, the optical density was measured on a Biomat 5 spectrophotometer (UK).

Results and Discussion. In order to adjust the prooxidant-antioxidant balance, alpha-tocopherol and quercetin were prescribed in the preoperative period. The use of drugs allowed to stabilize the activity of the prooxidant-antioxidant system at the time of surgery. In particular, in the indicated period, the activity of free radical oxidation decreased, as evidenced by a decrease in 1.3 ($p<0.05$) times the content of active thiobarbituric acid products in blood serum. At the same time, a decrease of 1.5 ($p<0.05$) times in the blood serum superoxide dismutase was noted due to a slight increase in the catalase content and a constant content of ceruloplasmin. The results of the study confirm that revascularization of the lower extremities promotes the activation of the prooxidant-antioxidant system and, above all, an increase in the activity of free-radical oxidation.

Conclusion. The use of alpha-tocopherol and quercetin in patients with a high risk of reperfusion-reoxygenation complications in the preoperative period helps to prevent significant disturbances in the development of endothelial dysfunction and impaired functioning of the microvasculature due to the increased ability of prooxidant-antioxidant balance.

KEY WORDS: prooxidant-antioxidant system; reperfusion-reoxygenation complications; alpha-tocopherol; quercetin; free radical oxidation.

Отримано 25.07.19

Адреса для листування: О. Б. Колотило, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, Чернівці, 58002, Україна, e-mail: kob79@i.ua.